

라미부딘과 아데포비어에 내성을 보이는 Hepatitis B Virus의 치료

서울대학교 의과대학 내과학교실, 분당서울대학교병원 내과

김진욱

Treatment of Hepatitis B Virus Resistant to Lamivudine and Adefovir

Jin-Wook Kim, M.D.

Department of Gastroenterology, Seoul National University College of Medicine,
Seoul National University Bundang Hospital, Seongnam, Korea

라미부딘은 B형 간염 바이러스(HBV)의 치료에 허가된 최초의 경구 항바이러스약제로서 높은 약제 내성을 보여 5년 누적 내성 발현율이 65%에 달한다.¹ 만성 B형 간염의 치료를 위한 2007년 대한간학회 가이드라인에서는 라미부딘 내성 HBV의 치료로서 아데포비어로의 대체나 추가, 엔테카비어로의 대체를 권유하고 있으나,² 라미부딘 내성을 보이는 환자에서 아데포비어를 단독으로 사용하는 경우 아데포비어 내성 발현이 2년에 21%에 달하고 아데포비어를 추가하는 경우에는 내성 발현이 4년에 4%에 불과하여 아데포비어를 추가하는 편이 대체하는 경우보다 내성 발현의 억제 측면에서 더 나은 경향을 보인다.^{3,4}

이번 호에 게재된 서 등의 연구에서는 라미부딘과 아데포비어 단독 치료에 대하여 순차적으로 내성을 보인 18명의 만성 B형 간염 환자에서 라미부딘과 아데포비어의 병합 투여 효과를 관찰하였다.⁵ 아데포비어 투여 시 바이러스 돌파 현상을 보인 환자 중 1/3에서만 아데포비어 내성 검사가 이루어졌으므로 나머지 환자에서 바이러스 돌파현상의 원인으로서는 약제순응도의 영향을 배제하여야 하겠으나, 검사가 이루어진 예에서 라미부딘에 대한 내성은 관찰되지 않아서 아데포비어 투여 중 라미부딘에 대한 내성을 보이는 바이러스는 상대적으로 더욱 억제될 것으로 추론하였다. 실제 국내의 다른 보고에서도 라미부딘 내성의 치료로서 아데포비

어를 단독으로 투여하면서 아데포비어에 대한 내성이 발견된 예에서 라미부딘 내성은 시간이 지날수록 점차 감소하여 48주째에는 4예 중 1예에서만 라미부딘 내성이 발견되었다.⁶ 이러한 길항적 내성(antagonistic resistance) - 한 약제의 내성이 다른 약제의 감수성을 증가시키는 현상 - 이 기왕에 내성을 보였던 라미부딘을 재투여하였을 때 지속적으로 바이러스 증식을 억제하는 이론적 근거로 추정되며, 이번 연구에서도 병합 치료 후 88.9%에서 혈청 HBV DNA가 소실되었고 이러한 소실은 병합치료 시작 후 2년까지도 지속적으로 발생하였다.⁵ 저자는 병합 투여 기간 동안 동일한 바이러스 DNA 분자에 라미부딘과 아데포비어에 대한 동시 내성발현의 빈도가 낮을 것으로 추론하였으며, 클로닝을 통하여 동시내성을 관찰한 외국의 보고에서도 A181V의 아데포비어 내성은 지속적으로 관찰되었으나 라미부딘을 병합하여 사용하였음에도 불구하고 라미부딘 내성은 다시 나타나지 않았다.⁷ 하지만 이상의 연구들은 모두 제한된 숫자의 환자를 대상으로 얻은 단기 결과이므로, 길항 내성이 라미부딘과 아데포비어 내성의 가능한 모든 조합에서 동일하게 일어나는 현상인지, 그리고 병합치료에도 불구하고 지속적으로 HBV가 검출되는 환자에서 장기간 투여 시 아데포비어-라미부딘 동시 내성이 유발되는지에 대한 추사가 필요하리라 판단된다.

연락처: 김진욱, 463-802, 경기도 성남시 분당구 구미동 300
분당서울대학교병원 소화기내과
Tel: (031) 787-7009, Fax: (031) 787-4051
E-mail: kimjw@snubh.org

Correspondence to: Jin-Wook Kim, M.D.
Department of Gastroenterology, Seoul National University Bundang Hospital, 300, Gumi-dong, Bundang-gu, Seongnam 463-802, Korea
Tel: +82-31-787-7009, Fax: +82-31-787-4051
E-mail: kimjw@snubh.org

참고문헌

1. Lok AS, Lai CL, Leung N, et al. Long-term safety of lamivudine treatment in patients with chronic hepatitis B. *Gastroenterology* 2003;125:1714-1722.
 2. Lee KS, Kim DJ. Management of chronic hepatitis B. *Korean J Hepatol* 2007;13:447-488.
 3. Rapti I, Dimou E, Mitsoula P, Hadziyannis SJ. Adding-on versus switching-to adefovir therapy in lamivudine-resistant HBeAg-negative chronic hepatitis B. *Hepatology* 2007;45:307-313.
 4. Lampertico P, Vigano M, Manenti E, Iavarone M, Sablon E, Colombo M. Low resistance to adefovir combined with lamivudine: a 3-year study of 145 lamivudine-resistant hepatitis B patients. *Gastroenterology* 2007;133:1445-1451.
 5. Suh HJ, Park MK, Lee HI, et al. Antiviral efficacy of lamivudine/adeфовir combination therapy in chronic hepatitis B patients with resistance to lamivudine and adefovir consecutively. *Korean J Gastroenterol* 2009;53:305-310.
 6. Kwon HC, Cheong JY, Cho SW, et al. Emergence of adefovir-resistant mutants after reversion to YMDD wild-type in lamivudine-resistant patients receiving adefovir monotherapy. *J Gastroenterol Hepatol* 2009;24:49-54.
 7. Zaaijer HL, Takkenberg RB, Weegink CJ, et al. Susceptibility of hepatitis B virus to lamivudine restored by resistance to adefovir. *J Med Virol* 2009;81:413-416.
-